

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-256218

(43)公開日 平成6年(1994)9月13日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 47/14	E 7433-4C			
9/06	F 7329-4C			
9/08	M 7329-4C			
9/70	3 6 3 9165-4C			
47/10	E 7433-4C			

審査請求 未請求 請求項の数 5 FD (全 10 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-69225	(71)出願人	000230478 日本レダリー株式会社 東京都中央区京橋1丁目10番3号
(22)出願日	平成5年(1993)3月4日	(72)発明者	齋藤 博 東京都田無市向台町3-4-56
		(72)発明者	西野 和美 埼玉県上福岡市上福岡4-2-6 並木ハイム202号
		(72)発明者	宮地 建明 埼玉県坂戸市伊豆の山町5-11
		(74)代理人	弁理士 小田島 平吉 (外1名)

(54)【発明の名称】 外用剤

(57)【要約】

【目的】 薬理活性物質及び剤形の種類にかかわらず薬理活性物質の経皮吸収を著しく促進することができ、かつ皮膚刺激性が少ない外用剤を提供する。

【構成】 薬理活性物質と、(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水とを必須成分として含有し、かつ(a)、(b)及び(c)の配合割合が3者の合計重量を基準として(a)1~30重量%、(b)10~80重量%、(c)10~70重量%であることを特徴とする外用剤。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬理活性物質と、(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水とを必須成分として含有し、かつ(a)、(b)及び(c)の配合割合が3者の合計重量を基準として：

(a) 1~30重量%

(b) 10~80重量%

(c) 10~70重量%

であることを特徴とする外用剤。

【請求項2】 グリセリンモノ脂肪酸エステルが、炭素数12ないし20の飽和又は不飽和脂肪酸のグリセリンエステルである請求項1記載の外用剤。

【請求項3】 薬理活性物質と、(a)モノオレイン酸グリセリン、(b)アルコール類及び(c)水とを必須成分として含有し、かつ(a)、(b)及び(c)の配合割合が3者の合計重量を基準として：

(a) 2~25重量%

(b) 10~80重量%

(c) 10~70重量%

であることを特徴とする外用剤。

【請求項4】 薬理活性物質と、(a)モノラウリン酸グリセリン、(b)アルコール類及び(c)水とを必須成分として含有し、かつ(a)、(b)及び(c)の配合割合が3者の合計重量を基準として：

(a) 2~25重量%

(b) 10~70重量%

(c) 25~70重量%

であることを特徴とする外用剤。

【請求項5】 (a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水の合計重量が、製剤全重量に対して少なくとも20%以上であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は外用剤に関し、より詳細には、製剤中にグリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類及び水を特定の割合で含有し、その結果、薬理活性物質の経皮吸収が著しく促進された外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術およびその課題】 近年、適用が簡便であることや初回通過効果による薬物の代謝を回避できること等の理由から、薬物の全身投与又は局所投与を目的として経皮投与用外用剤が用いられることが多い。ところが、正常皮膚表面には角質層等の薬物に対する種々のバリアーが存在することから、かかる外用剤を正常皮膚表面に塗布または貼付して適用する場合、損傷皮膚表面や口腔粘膜に適用する場合に比べて薬物の吸収が困難である。そのため、薬物を正常皮膚から経皮投与することを目的とした外用剤には、薬物の吸収を促進させるためのさまざまな工夫がなされている。

【0003】 例えば、特開昭64-68314号公報には、エタノールおよびグリセロール・モノラウレートを透過促進剤として用いる経皮薬物投与デバイスが開示されている。しかしながら、ここで用いられている透過促進剤は特定の構造を有する貼付剤を利用することを目的として開発されており、そのため、他の剤形には応用が困難である。

【0004】 また、特開平2-56429号公報には、中鎖脂肪酸モノグリセリドによりモルフィンの経皮吸収を高めた外用製剤が開示されている。しかしながら、この外用剤は薬理活性物質がモルフィンに限定されており、モルフィンとの組合せで経皮吸収の促進効果が得られているに過ぎない。また、当該製剤には界面活性剤である中鎖脂肪酸モノグリセリドが高濃度に含有されているため、皮膚刺激性の点で問題がある。

【0005】 従来から、特定の薬物の経皮吸収を促進したり限定された剤形において薬物の透過を促進する技術は知られているが、幅広い薬物・剤形の範囲で薬物の皮膚透過を促進する技術は未だ開発されておらず、薬物や剤形を変えると満足な吸収促進が得られなくなるという問題があつた。また、透過促進剤として用いられる成分の皮膚刺激性が強く、適用部位での安全性に欠けるという問題もあつた。そのため、特定の剤形に限定されることなく、目的とする薬物を安全に、かつ十分に、経皮吸収させることができる外用剤の開発が強く望まれている。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、グリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類及び水を特定の割合で含有した外用剤が、薬理活性物質をその種類を問わずに十分にかつ速やかに経皮吸収させること、しかも、かかる外用剤が皮膚表面に対して極めて低刺激性であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】 かくして、本発明は、薬理活性物質と、(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水とを必須成分として含有し、かつ(a)、(b)及び(c)の配合割合が3者の合計重量を基準として：

(a) 1~30重量%

(b) 10~80重量%

(c) 10~70重量%

であることを特徴とする外用剤を提供するものである。

【0008】 本発明の外用剤は、剤形や薬理活性物質を幅広い範囲から目的に応じて選択することができ、しかも、皮膚を刺激することなく薬物の皮膚透過を速やかに、かつ著しく促進することができる。したがつて、本発明の外用剤は製剤技術上極めて有用なものである。

【0009】 以下、本発明を更に詳細に説明する。

【0010】 本発明で用いられるグリセリン脂肪酸エステルには、一般には炭素数12ないし20の飽和または

不飽和脂肪酸とグリセリンとのモノエステルが含まれ、例えば、モノラウリン酸グリセリド、モノミリスチン酸グリセリド、モノバルミチン酸グリセリド、モノスチアリン酸グリセリド、モノアラキシン酸グリセリド等のモノ飽和脂肪酸グリセリド；モノバルミトレン酸グリセリド、モノオレイン酸グリセリド、モノリシノール酸グリセリド、モノリノール酸グリセリド、モノリノレン酸グリセリド、モノエレオステアリン酸グリセリド、モノアラキドン酸グリセリド等のモノ不飽和脂肪酸グリセリドから選択される1種又は2種以上を組み合わせて用いることができるが、中でも、モノラウリン酸グリセリド又はモノオレイン酸グリセリドが好ましく、特にモノオレイン酸グリセリドが好ましい。

【0011】アルコール類は、低級アルコールであることが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等を挙げることができるが、特にエタノールが適している。

【0012】また、水としては、特に制限はなく、通常の製剤処方中に用いられる蒸留水またはイオン交換水が好ましい。

【0013】本発明の外用剤における(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水の使用量は、それぞれその種類及び経皮吸収させる薬理活性物質の種類に応じて変えることができるが、グリセリンモノ脂肪酸エステルは、(a)、(b)及び(c)の合計重量を基準として、一般に1～30重量%、好ましくは1～25重量%、特に好ましくは2～25重量%の範囲内で用いることができる。

【0014】また、アルコール類は、(a)、(b)及び(c)の合計重量を基準として、一般に10～80重量%の範囲内で用いることが好ましく、特に、グリセリンモノ脂肪酸グリセリンとしてモノオレイン酸グリセリンを用いる場合には10～80重量%、そしてモノラウリン酸グリセリンを用いる場合には10～70重量%の範囲内で用いることが好ましい。

【0015】さらに、水は、(a)、(b)及び(c)の合計重量を基準として、一般に10～70重量%の範囲内で用いることが好ましく、特に、モノオレイン酸グリセリンを用いる場合には10～70重量%、そしてモノラウリン酸グリセリンを用いる場合には25～70重量%の範囲内で用いることが好ましい。

【0016】グリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類及び水を上記の割合で用い、これに目的に応じた種々の薬理活性物質を加えて混合することにより、本発明の外用剤とができる。

【0017】ここで用いることができる薬理活性物質の種類には特に制限はなく各種の活性物質を用いることができ、例えば、局所麻醉薬としてのアミノ安息香酸エチル、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、リドカイン等：消炎・鎮痛・解熱剤としてのサリチ

ル酸メチル・グアイアズレン、ベンダザツク、インドメサシン、グリチルレチン酸、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブフェナツク・ブフェキサマツク・ジクロフェナツク・ナトリイウム、ピロキシカム、クロタミトン、フルフェナム酸、メフェナム酸、フェンブフェン、4-ビフェニル酢酸等；鎮痛剤としてのモルヒネ、コデイン、ナロルفين、ペントゾシン、アセトアニリド、アミノビリン等；鎮痙剤としてのイクタモール、モクタール、カンフル、チモール、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、トリベレナミン、インサイベンジル等；副腎皮質ホルモンとしてのヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、フルオロシノロンアセトニド、ビバル酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオロメソロン、プロビオニ酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、フルドロキソコルチド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロビオニ酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、プロビオニ酸クロベタール、アムシノニド、ハルシノニド、吉草酸酢酸プレドニゾロン、酪酸プロビオニ酸ヒドロコルチゾン；カテコールアミン類としてエビネフリン、ノルエビネフリン、塩酸イソプロテレノール等；フェネチラミン類として塩酸エフェドリン等；ベラドンナアルカロイド類としての硫酸アトロピン、臭化水素酸スコボラミン等；サルファ剤としてのスルファモノメトキシン、スルファメチゾール等；抗生物質としてのベニシリン類、セファロスボリン類、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、ミノサイクリン、カルバペネム類、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン等；抗真菌剤としてのナフチオメート、クロトリマゾール等；抗悪性腫瘍剤としての5-フルオロウラシル、シクロホスフアミド、ブスルファン、アクチノマイシン等；催眠剤としてのバルビタール、チオベンタール等；向精神病剤としてのクロルプロマジン、レゼルビン、クロルジアゼボキシド等；抗バーキンソン病としてのクロルゾキサシン、レボドバ等；強心剤としてのジギトキシン、ジゴキシン等；抗不整脈剤としての塩酸プロカインアミド、塩酸プロブランノロール等；抗狭心症剤としてのジビリダモール、亜硝酸アミル等；抗高血圧剤としてのレゼルビン、硫酸グアネチジン等；紫外線抑制剤としてのバラアミノベンゾエートエステル等；メラニン生成抑制剤としてのハイドロキノン、ビタミンCエステル類、バラハイドロキシンナメート等；乾癬治療剤としての8-メトキシソラーレン、ディスラノール等；その他、生薬成分、ビタミン類、保湿剤、角質軟化剤等を例示することができる。

【0018】これらの薬理活性物質の配合量は特に厳密に制限されることはなく、該活性物質の種類や活性の程度等に応じて広範囲にわたり変えることができ、また、

本発明の外用剤中で溶解状態または懸濁状態のいずれの状態で存在しても良好な経皮吸収の促進が得られるが、上記(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水の合計重量に対して、一般には0.01~50重量%、好ましくは0.05~30重量%、特に好ましくは0.1~20重量%の割合で配合することができる。

【0019】また、本発明の外用剤は、さらに必要に応じて、製剤学上通常用いられる基剤や添加剤、例えば、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン等の吸水性基剤；親水軟膏等の親水性基剤；マクロゴール軟膏等の水溶性基剤；流動パラフィン、セタノール、ミツロウ、イソプロピルミリストート等の油性基剤；澱粉、ブルラン、アラビアゴム、トラガントガム、ゼラチン、デキストラン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース等の天然水溶性高分子；カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、ポリアクリル酸(ナトリウム)、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン等の合成水溶性高分子；グリセリン、プロビレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール等の保湿剤；ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート等のゲル化剤；精製水添大豆レシチン、精製水添卵黄レシチン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ブロビレングリコール、ポリグリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン(硬化)ヒマシ油類、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤；エデト酸ナトリウム等の安定化剤；酒石酸、乳酸、ジイソプロパノールアミン等のpH調節剤；パラオキシ安息香酸エステル類、ソルビン酸等の保存剤の1種または2種以上を配合することができ、それによつて、チンキ剤、液体スプレー剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル、ゾル、エアロゾルの形態に調製し、また、更にテープ材、不織布等に展延してバツブ剤、プラスター、テープ剤とすることもできる。

【0020】上記の基剤や添加剤の配合比は特に厳密に制限されるものではなく、製剤学上通常行われる外用剤の処方例に則して配合することができるが、得られる外用剤中で、(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水の合計重量は、製剤全重量に対して少なくとも20重量%以上であることが好ましく、40重量%以上であることが特に好ましい。

【0021】本発明の外用剤を調製する場合、(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水は、予め一体とした混合状態で用いる必要はない、目的とする製剤の調製工程で適宜配合し、結果的に得られる製剤中に上記特定の配合割合で含有されていればよい。

【0022】例えば、上記(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水に薬理活性物質のみを配合させる場合は、グリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類、水及び薬理活性物質を各適量混合し、得られる本発明の外用剤は、そのまま皮膚表面に塗布し、または噴霧することができる。

【0023】また、クリーム剤、ゲル剤及び貼付剤は、それ自体既知の製剤法に従つて調製することができ、例えば後記製造例に記載の方法にしたがつて製造することができる。

【0024】以上述べたとおり、本発明の外用剤は、必須成分としてグリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類及び水を特定の割合で含有するものであり、この外用剤を用いれば、広い範囲の中から選択された薬理活性物質を速やかにかつ効率よく経皮投与することができる。また、本発明の外用剤は、上記3成分以外の基剤又は添加剤が配合されていても、薬理活性物質の経皮吸収の促進効果を失うことがない。さらに、本発明の外用剤は、適用する皮膚表面に対して極めて低刺激性である。

【0025】以上の如き優れた特徴を有する本発明の外用剤は、薬物の経皮投与又は局所投与を目的とする製剤技術の分野において極めて有用である。

【0026】以下、本発明を実施例、薬理試験及び製剤例によつて更に具体的に説明するが、これらの記載によつては本発明が何ら制限されるものでないことはいうまでもない。

#### 【0027】

##### 【実施例】

###### 実施例1~8

30 グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノラウリン酸グリセリン(ラウリン酸:炭素数12)を用い、これにエタノールと水を後記第1表に記載する各種割合で混合し、この混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例1~8)を調製した。

###### 【0028】実施例9~18

グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノオレイン酸グリセリン(オレイン酸:炭素数18、二重結合2)を用い、これにエタノールと水を後記第2表に記載する各種割合で混合し、この混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例9~18)を調製した。

###### 【0029】実施例19

グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノオレイン酸グリセリン(オレイン酸:炭素数18、二重結合2)を用い、これにエタノールと水を後記第3表に記載する割合で混合し、この混合物に4-ビフェニル酢酸を2重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例19)を調製した。

###### 【0030】実施例20

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物に醋酸ヒドロコルチゾンを1重量%となるように加えて、本発明の外用剤（実施例20）を調製した。

【0031】実施例21

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物に塩酸リドカインを1重量%となるように加えて、本発明の外用剤（実施例21）を調製した。

【0032】実施例22

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物にジクロフェナツク・ナトリウムを2重量%となるように加えて、本発明の外用剤（実施例22）を調製した。

【0033】実施例23

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物に塩酸プロメタジンを1重量%となるように加えて、本発明の外用剤（実施例23）を調製した。

【0034】実施例24

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物に亜硝酸アミルを5重量%となるように加えて、本発明の外用剤（実施例24）を調製した。

【0035】

【参考例】

参考例1～9

グリセリンモノ脂肪酸エステル（GMFE）としてモノラウリン酸グリセリン（ラウリン酸：炭素数12）を用い、これにエタノールと水を後記第1表に記載する各種割合で混合し、各混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、外用剤（参考例1～9）を調製した。

【0036】参考例10

グリセリンモノ脂肪酸エステル（GMFE）としてモノオレイン酸グリセリン（オレイン酸：炭素数18、二重結合2）を用い、これにエタノールを後記第2表に記載する各種割合で混合し、得られた混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、外用剤（参考例10）を調製した。

【0037】参考例11

エタノールと水を後記第3表に記載する割合で混合し、この混合物に4-ビフェニル酢酸を2重量%となるように加えて、外用剤（参考例11）を調製した。

【0038】参考例12～22

グリセリンモノ脂肪酸エステル（GMFE）としてモノカプリル酸グリセリン（カプリル酸：炭素数8）を用い、これにエタノールと水を後記第4表に記載する各種割合で混合し、各混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、外用剤（参考例12～22）を調製した。

【0039】参考例23～28

グリセリンモノ脂肪酸エステル（GMFE）としてモノカブリル酸グリセリン（カブリル酸：炭素数10）を用い、これにエタノールと水を後記第5表に記載する各種割合で混合し、各混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、外用剤（参考例23～28）を調製した。

【0040】参考例29

トリカブリル酸グリセリン50重量%、エタノール50重量%及び塩酸プロプラノロール1重量%を混合し、外用剤（参考例29）を得た。

【0041】

【薬理試験】

皮膚透過性試験（1）

方法：雌性ヘアレスラットの腹部摘出皮膚をフランツ（Franz）型拡散セル（有効拡散面積：3.14cm<sup>2</sup>）に挟み、角質層側に被験試料を、真皮側にpH7.0の1/30M等張リン酸緩衝液を加えて、被験試料中の薬物の透過性を評価した。透過性は、緩衝液中の薬物を経時的にHPLCを用いて定量し、単位面積及び単位時間内の薬物の透過量からFlux値（μg/cm<sup>2</sup>/hr）を求め、比較した。

【0042】被験試料としては、上記実施例1～18で得られた本発明の外用剤及び参考例1～28で得られた外用剤を各1g用いた。

【0043】結果：

（1）実施例1～8及び参考例1～9の結果を下記第1表に示す。

【0044】

40 【表1】

第1表

被験試料	G M F E (重量%)	E t O H (重量%)	H <sub>2</sub> O (重量%)	F l u x 値
参考例 1	0	0	100	0.0
参考例 2	0	30	70	4.5
参考例 3	0	40	60	1.7
参考例 4	0	50	50	5.6
参考例 5	0	60	40	1.6
参考例 6	0	70	30	3.0
参考例 7	0	80	20	2.3
実施例 1	10	30	60	30.9
実施例 2	10	40	50	18.9
実施例 3	10	50	40	19.5
実施例 4	10	60	30	11.3
参考例 8	10	70	20	0.4
実施例 5	20	20	60	8.5
実施例 6	20	30	50	19.3
実施例 7	20	40	40	28.4
実施例 8	20	50	30	9.9
参考例 9	20	60	20	3.1

【0045】上記の結果から明らかなとおり、本発明の結果を下記第2表に示す。

外用剤は塩酸プロプラノロールの良好な皮膚透過を示し 30 【0047】  
た。 【表2】

【0046】(2) 実施例9~18及び参考例10の結

第2表

被験試料	G M F E (重量%)	E t O H (重量%)	H <sub>2</sub> O (重量%)	Flux値
実施例 9	10	30	60	49.0
実施例 10	10	40	50	64.4
実施例 11	10	50	40	114.7
実施例 12	10	60	30	127.9
実施例 13	10	70	20	54.3
実施例 14	20	20	60	23.0
実施例 15	20	30	50	38.7
実施例 16	20	40	40	82.7
実施例 17	20	50	30	45.3
実施例 18	20	60	20	46.8
参考例 10	50	50	0	4.0

【0048】上記の結果から明らかなとおり、本発明の外用剤は塩酸プロプラノロールの顯著な皮膚透過を示した。

\*下記第3表に示す。

【0050】

【表3】

【0049】(3) 実施例19及び参考例11の結果を\*

第3表

被験試料	G M F E (重量%)	E t O H (重量%)	H <sub>2</sub> O (重量%)	Flux値
実施例 19	10	40	50	66.1
参考例 11	0	40	60	2.0

【0051】上記の結果から明らかなとおり、本発明の外用剤は4-ビフェニリル酢酸の顯著な皮膚透過を示した。

示す。

【0053】

40 【表4】

【0052】(3) 参考例12～22の結果を第4表に

第4表

被験試料	G M F E (重量%)	E t O H (重量%)	H <sub>2</sub> O (重量%)	F l u x 値
参考例12	10	30	60	1.9
参考例13	10	40	50	1.1
参考例14	10	50	40	1.2
参考例15	10	60	30	1.0
参考例16	10	70	20	0.8
参考例17	20	20	60	0.9
参考例18	20	30	50	0.6
参考例19	20	40	40	1.2
参考例20	20	50	30	0.9
参考例21	20	60	20	1.2
参考例22	50	50	0	0.9

【0054】(4) 参考例23~28の結果を第5表に \* 【0055】  
示す。

\* 【表5】

第5表

被験試料	G M F E (重量%)	E t O H (重量%)	H <sub>2</sub> O (重量%)	F l u x 値
参考例23	10	30	60	4.6
参考例24	10	50	40	1.8
参考例25	10	70	20	1.1
参考例26	20	30	50	1.1
参考例27	20	50	30	1.9
参考例28	50	50	0	0.0

#### 【0056】皮膚透過性試験(2)

方法：被験試料として実施例12で得られた本発明の外用剤と参考例29の外用剤とを用いて、外用剤を皮膚へ塗布してから薬物の透過が始まるまでの時間(ラグタイム)を比較した。試験は、上記「皮膚透過性試験

※(1)に準じた方法で行つた。

【0057】結果：結果を下記第6表に示す。

【0058】

【表6】

第6表

被験試料	ラグタイム(h r s)
実施例12	2.0
参考例29	3.5

【0059】上記の結果から明らかなとおり、本発明の外用剤は薬物の皮膚透過が始まるまでの時間を顕著に短縮した。

【0060】皮膚刺激性試験

方法：被験試料1gを、成人男子5名の左上腕内側部に夫々塗布し6時間放置後水で洗い流し、塗布部の異常の有無を確認した。

50 【0061】結果：被験試料として本発明の外用剤(実

施例12)を用いた場合、塗布部には、発赤等の異常は何ら認められなかつた。一方、被験試料として参考例10の外用剤を用いた場合、被験者2名に発赤が認められた。

\*【0062】以上の結果から、本発明の外用剤は皮膚刺激性が極めて低いことが明らかである

## 【0063】

## \*【製造例】

## 製造例1: クリーム剤

酢酸ヒドロコルチゾン	1.0 g
流動バラフイン	10.0 g
セタノール	5.0 g
ミツロウ	5.0 g
イソプロピルミリストート	5.0 g
モノステアリン酸グリセリン	3.0 g
ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル	2.0 g
モノオレイン酸グリセリン	10.0 g
プロピレングリコール	5.0 g
エタノール	25.0 g
精製水	29.9 g
メチルバラベン	0.1 g

流動バラフイン10.0 g、セタノール5.0 g、ミツロウ5.0 g、イソプロピルミリストート5.0 g、モノステアリン酸グリセリン3.0 g、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル2.0 g、モノオレイン酸グリセリン20.0 gを80°Cに加温して溶解し油相とする。一方、酢酸ヒドロコルチゾン1.0 g、プロピレン※

## 製剤例2: ゲル剤

4-ビフェニル酢酸	1 g
カルボキシビニルポリマー	1 g
ジイソプロパノールアミン	2 g
モノオレイン酸グリセリン	5 g
エタノール	40 g
プロピレングリコール	10 g
精製水	41 g

4-ビフェニル酢酸1 gを精製水10 g、エタノール40 g、モノオレイン酸グリセリン5 g、ジイソプロパノールアミン20 gの混合液に溶解する。カルボキシビニルポリマー1 gを精製水31 gに分散させたものに、★

## 製剤例3: 貼付剤

塩酸プロプラノロール	1.0 g
ポリアクリル酸ナトリウム	8.0 g
カルボキシメチルセルロース・ナトリウム	2.0 g
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.7 g
グリセリン	27.0 g
モノオレイン酸グリセリン	10.0 g
酒石酸	0.5 g
精製水	30.6 g
エタノール	20.0 g
エデト酸ナトリウム	0.2 g

ポリアクリル酸ナトリウム8.0 g、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム2.0 g、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート0.7 gをグリセリン27.0 gに分散させてグリセリン分散液を調製する。別に、酒石

※グリコール5.0 g、精製水29.9 g、メチルバラベン0.1 gを80°Cに加温して溶解し水相とする。油相を20 搅拌しながら徐々に水相を加えた後、搅拌下30°Cまで冷却し、クリーム剤を得た。

## 【0064】

★先の混合液及びプロピレングリコール10 gを加え、均一になるまで搅拌してゲル剤を得た。

## 【0065】

酸0.5 g、塩酸プロプラノロール1.0 gを精製水30.6 gとエタノール25.0 gの混合液に溶解した後、これをグリセリン分散液に加えて、均一になるまで搅拌する。得られた混合物を不織布に展延して剥離性プラス

チックフィルムを張り合せた後所定の面積に切断して、＊＊シート状の貼付剤を得た。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

//(A 61 K 47/14

47:10)

7433-4C

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-256218

(43)Date of publication of application : 13.09.1994

(51)Int.CI.

A61K 47/14

A61K 9/06

A61K 9/08

A61K 9/70

A61K 47/10

//(A61K 47/14

A61K 47:10 )

(21)Application number : 05-069225 (71)Applicant : LEDERLE JAPAN  
LTD

(22)Date of filing : 04.03.1993 (72)Inventor : SAITO HIROSHI  
NISHINO KAZUMI  
MIYAJI TATEAKI

## (54) MEDICINE FOR EXTERNAL USE

### (57)Abstract:

PURPOSE: To provide a medicine for external use, capable of remarkably promoting percutaneous absorption of a pharmaceutically active substance regardless of the kind of the pharmaceutically active substance and the kind of the dosage form and low in skin irritation.

CONSTITUTION: This is a medicine for external use, characteristically containing a pharmaceutically active substance, (a) a glycerin monofatty acid ester, (b) an alcohol and (c) water as the essential components respectively in a ratio of (a) 1 to 30wt.%, (b) 10 to 80wt.% and (c) 10 to 70wt.% based on the total weight of three components (a), (b) and (c).

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination] 07.02.2000

[Date of sending the examiner's  
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application  
other than the examiner's decision of  
rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3471840

[Date of registration] 12.09.2003

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against  
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The pharmacological activity matter, and (a) glycerol mono-fatty acid ester, (b) alcohols and (c) water are contained as an indispensable component, and the blending ratio of coal of (a), (b), and (c) is : on the basis of three persons' sum total weight (a). 1 – 30 % of the weight (b) 10 – 80 % of the weight (c) External preparations characterized by being 10 – 70 % of the weight.

[Claim 2] External preparations according to claim 1 whose glycerol mono-fatty acid ester is a carbon number 12 thru/or the saturation of 20, or glycerol ester of unsaturated fatty acid.

[Claim 3] The pharmacological activity matter, and (a) mono-oleic acid glycerol, (b) alcohols and (c) water are contained as an indispensable component, and the blending ratio of coal of (a), (b), and (c) is : on the basis of three persons' sum total weight (a). 2 – 25 % of the weight (b) 10 – 80 % of the weight (c) External preparations characterized by being 10 – 70 % of the weight.

[Claim 4] The pharmacological activity matter, and (a) mono-lauric-acid glycerol, (b) alcohols and (c) water are contained as an indispensable component, and the blending ratio of coal of (a), (b), and (c) is : on the basis of three persons' sum total weight (a). 2 – 25 % of the weight (b) 10 – 70 % of the weight (c) External preparations characterized by being 25 – 70 % of the weight.

[Claim 5] (a) External preparations according to claim 1 to 4 with which sum total weight of glycerol mono-fatty acid ester, (b) alcohols, and (c) water is characterized by being at least 20% or more to all pharmaceutical preparation weight.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

#### [0001]

[Industrial Application] This invention relates to the external preparations with which glycerol mono-fatty acid ester, alcohols, and water were contained at a specific rate in pharmaceutical preparation in the detail, consequently the percutaneous absorption of the pharmacological activity matter was promoted remarkably more about external preparations.

#### [0002]

[Description of the Prior Art] The external preparations for dermal administration are used [ from the reasons nil why the metabolic turnover of the drug by things and a first-pass effect with simple application is avoidable in recent years etc. ] in many cases for the purpose of whole body administration or partial administration of a drug. However, since the various barriers to drugs, such as a horny layer, exist in a normal skin front face, when applying or sticking and applying these external preparations to a normal skin front face, compared with the case where it applies to a damage skin front face or the tunica mucosa oris, absorption of a drug is difficult. Therefore, various devices for making the external preparations aiming at carrying out dermal administration of the drug from the normal skin promote absorption of a drug are made.

[0003] For example, the endermic medication device which uses ethanol and glycerol mono-laurate as a transparency accelerator is indicated by JP,64-68314,A. However, the transparency accelerator used here is developed for the purpose of using for the patches which have specific structure, therefore is difficult to apply for other dosage forms.

[0004] Moreover, the external preparations which raised the percutaneous absorption of morphine by the medium-chain-fatty-acid monoglyceride are indicated by JP,2-56429,A. However, the pharmacological activity matter is limited to morphine and, as for these external preparations, the facilitatory effect of percutaneous absorption is acquired in combination with morphine. Moreover, since the medium-chain-fatty-acid monoglyceride which is a surfactant contains in the pharmaceutical preparation concerned at high concentration, there is a

problem in respect of skin irritation.

[0005] For the technique which promotes skin transparency of a drug in the range of broad drug and dosage forms although the technique which promotes transparency of a drug from the former in the dosage forms which promoted the percutaneous absorption of a specific drug or were limited is known, the problem that the satisfactory promotion of absorption will no longer be obtained if it is not yet developed but a drug and dosage forms are changed is \*\*\*\*\*. Moreover, the problem that the skin irritation of the component used as a transparency accelerator is strong, and the safety in an application site is missing is also \*\*\*\*\*. Therefore, development of the external preparations to which percutaneous absorption of the target drug can safely and fully be carried out is desired strongly, without being limited to specific dosage forms.

[0006]

[Means for Solving the Problem] the \*\* which the external preparations which specification [ glycerol mono-fatty acid ester, alcohols, and water ] came out comparatively, and contained this invention persons do not ask for the pharmacological activity matter about the class -- enough -- and carrying out percutaneous absorption promptly and the thing [ moreover / these external preparations / low stimulative ] to a skin front face very -- a header and this invention -- completing -- \*\*\*\*\*.

[0007] This invention in this way The pharmacological activity matter and (a) glycerol mono-fatty acid ester, (b) Alcohols and (c) water are contained as an indispensable component. And (a), (b) It reaches and the blending ratio of coal of (c) is : on the basis of three persons' sum total weight (a). 1 - 30 % of the weight (b) 10 - 80 % of the weight (c) The external preparations characterized by being 10 - 70 % of the weight are offered.

[0008] The external preparations of this invention can choose dosage forms and the pharmacological activity matter from the broad range according to the purpose, and moreover, they can promote skin transparency of a drug promptly and remarkably, without stimulating the skin. Therefore, the external preparations of this invention are very useful on a pharmaceutical preparation technique.

[0009] Hereafter, this invention is further explained to a detail.

[0010] In the glycerine fatty acid ester used by this invention Generally a carbon number 12 thru/or the saturation of 20, or the monoester of unsaturated fatty acid and a glycerol is included. For example, a mono-lauric-acid glyceride, a mono-myristic-acid glyceride, Mono-saturated fatty acid glycerides, such as a mono-palmitic-acid glyceride, a MONOSU thia phosphoric-acid glyceride, and a mono-arachidic acid glyceride : A mono-palmitoleic acid glyceride, A mono-oleic acid glyceride, a mono-ricinoleic-acid glyceride, a mono-linolic acid glyceride, Although it can use combining one sort chosen from mono-unsaturated-fatty-acid glycerides, such as a mono-linolenic-acid glyceride, a mono-eleostearic-acid glyceride, and a mono-arachidonic-acid glyceride, or two sorts or more Especially, a mono-lauric-acid glyceride or a mono-oleic acid glyceride is desirable, and especially a mono-oleic acid glyceride

is desirable.

[0011] Especially ethanol is suitable, although it is desirable that it is lower alcohol, for example, as for alcohols, it can mention a methanol, ethanol, propanol, isopropanol, etc.

[0012] Moreover, as water, especially a limit has desirable distilled water or ion exchange water which there is not and is used during the usual pharmaceutical preparation formula.

[0013] Although the amount of the (a) glycerol mono-fatty acid ester in the external preparations of this invention, (b) alcohols, and (c) water used is changeable according to the class and the class of pharmacological activity matter which carries out percutaneous absorption, respectively Generally glycerol mono-fatty acid ester can be especially used preferably one to 25% of the weight one to 30% of the weight by 2 – 25% of the weight of within the limits on the basis of the sum total weight of (a), (b), and (c).

[0014] Moreover, it is desirable to use generally by 10 – 80% of the weight of within the limits on the basis of the sum total weight of (a), (b), and (c), and in using a mono-oleic acid glycerol as a glycerol mono-fatty-acid glycerol especially, when using 10 – 80 % of the weight, and a mono-lauric-acid glycerol, it is desirable [ alcohols ] to use by 10 – 70% of the weight of within the limits.

[0015] Furthermore, it is desirable to use generally by 10 – 70% of the weight of within the limits on the basis of the sum total weight of (a), (b), and (c), and in using a mono-oleic acid glycerol especially, when using 10 – 70 % of the weight, and a mono-lauric-acid glycerol, it is desirable [ water ] to use by 25 – 70% of the weight of within the limits.

[0016] It can consider as the external preparations of this invention by using glycerol mono-fatty acid ester, alcohols, and water at an above-mentioned rate, adding the various pharmacological activity matter according to the purpose to this, and mixing.

[0017] There is especially no limit in the class of pharmacological activity matter which can be used here, and various kinds of active substances can be used. For example, ethyl aminobenzoate as a local anesthetic, dibucaine hydrochloride, Tetracaine hydrochloride, procaine hydrochloride, lidocaine, etc. : The methyl-salicylate GUAI azulene as resolution, painkilling, and an antipyretic, Bendazac, in DOMESASHIN, glycyrrhetic acid, ketoprofen, Flurbiprofen, ibuprofen, ibufenac bufexamac dichlofenac NATORIUMU, Piroxicam, crotamiton, flufenamic acid, mefenamic acid, fenbufen, 4-biphenyl acetic acid etc.; The morphine as a painkiller, codeine, nalorphine, \*\* NTAZOSHIN, an acetanilide, aminopyrine, etc.; The ichthammol as an antipruritic agent, Pine tar, camphor, Timor, diphenhydramine, chlorpheniramine, Promethazine hydrochloride, tripelenamine, INSAIPENJIRU, etc.; The hydrocortisone as adenocoriticotropic hormone, Hydrocortisone acetate, hydrocortisone butyrate, fluoro SHINORON acetonide, Flumetasone pivalate, fluocinonide, fluoro MESORON, beclometasone dipropionate, Dexamethasone, the dexamethasone sodium phosphate, dexamethasone acetate, Full DOROKISOKORUCHIDO, valeric-acid

PETAMETAZON, betamethasone dipropionate, Triamcinolone acetonide, prednisolone, methylprednisolone, Methylprednisolone acetate, diflucortolone valerate, propionic-acid KUROBE tar, As catecholamines, Amcinonide, halcinonide, prednisolone valerate acetate, hydrocortisone butyrate propionate; Epinephrine, As FUENE tyramine, Norepinephrine, isoproterenol hydrochloride, etc.; The atropine sulfate as; belladonna alkaloid, such as ephedrine hydrochloride, Scopolamine hydrobromide etc.; The sulfamonomethoxine as sulfa drugs, Sulfamethizole etc.; The penicillins as an antibiotic, cephalosporin, An erythromycin, tetracycline hydrochloride, the minocycline, and carbapenems A chloramphenicol, streptomycin, etc.; The NAFUCHIO mate as an antifungal, Clotrimazole etc.; The 5-fluorouracil as an anticancer drug, Cyclophosphamide, busulfan, an actinomycin, etc.; The barbital as a hypnotic, Thiopental etc.; The chlorpromazine as a psychotropic disease agent, reserpine, Chlordiazepoxide etc.; Clo RUZOKISASHIN as anti-Parkinson's disease, Levodopa etc.; The procainamide hydrochloride as a; antiarrhythmic drug, such as digitoxin as cardiotonic, and digoxin, Propranolol hydrochloride etc.; The reserpine as; antihypertensives, such as dipyridamole as an antianginal agent, and an amyl nitrite, ;, such as guanethidine sulfate, --;, such as para-aminobenzoate ester as an ultraviolet-rays inhibitor, -- the hydroquinone as a melanin generation inhibitor -- 8-methoxy SORAREN as; psoriasis therapy agents, such as vitamin-C ester and PARAHADOKISHI cinnamate, day surra Norian, etc.; in addition to this, a crude drug component, vitamins, a moisturizer, a keratin softener, etc. can be illustrated.

[0018] Although promotion of good percutaneous absorption is obtained even if the loadings of these pharmacological activity matter are not restricted especially strictly, and they reach far and wide, and it can change them according to the class of this active substance, extent of activity, etc. and it exists in the state of any of a dissolution condition or a suspension condition in the external preparations of this invention Generally it can blend at 0.1 – 20% of the weight of a rate preferably especially 0.05 to 30% of the weight 0.01 to 50% of the weight to the sum total weight of the glycerol mono-fatty acid ester (above-mentioned [ a ]), (b), alcohols, and (c) water.

[0019] Moreover, the basis and additive with which the external preparations of this invention are usually further used on galenical pharmacy if needed, For example, hydrophilic radical agents [, such as absorption-bases; hydrophilic ointment ], such as hydrophilic petrolatum, purified lanolin, absorption ointment, and hydrous lanolin; Water-soluble-bases; liquid paraffins, such as macrogol ointment, Oily bases, such as cetanol, yellow bees wax, and isopropyl myristate; Starch, A pullulan, gum arabic, tragacanth gum, gelatin, a dextran, Methyl cellulose, ethyl cellulose, a carboxymethyl cellulose, Natural water solubility giant molecules, such as hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylcellulose; A carboxyvinyl polymer, Carboxymethylce llulose sodium, polyacrylic acid (sodium), Synthetic water soluble polymers, such as polyvinyl alcohol and a polyvinyl pyrrolidone; A glycerol, Gelling agents, such as moisturizer; dihydroxy aluminum

amino acetate, such as propylene glycol, a sorbitol, and a polyethylene glycol; A purification hydrogenation soybean lecithin, Purification hydrogenation yolk lecithin, glyceryl monostearate, monostearin acid propylene glycol, Polyglyceryl fatty acid ester, sorbitan fatty acid esters, and polyethylene glycol fatty acid ester Stabilizing agents [, such as emulsifier; disodium edetate ], such as polyoxyethylene (hardening) castor oil and polyoxyethylene alkyl ether; A tartaric acid, PH regulators, such as a lactic acid and diisopropanolamine; P-hydroxybenzoic esters, One sort of preservatives, such as a sorbic acid, or two sorts or more can be blended. Therefore, it can prepare in the gestalt of tincture, liquid spray, lotions, an ointment, cream pharmaceuticals, gel, a sol, and aerosol, and also it can spread to tape material, a nonwoven fabric, etc., and can also consider as a bop agent, plaster, and a tape at it.

[0020] Although the compounding ratio of the above-mentioned basis or an additive can be \*\*(ed) and blended with the example of a formula of the external preparations which are not restricted strictly and are usually especially performed on galenical pharmacy, in the external preparations obtained, as for the sum total weight of (a) glycerol mono-fatty acid ester, (b) alcohols, and (c) water, it is desirable that it is at least 20 % of the weight or more to all pharmaceutical preparation weight, and it is desirable that it is especially 40 % of the weight or more.

[0021] What is necessary is not to use (a) glycerol mono-fatty acid ester, (b) alcohols, and (c) water by the mixed state beforehand made into one, to blend them suitably at the preparation process of the pharmaceutical preparation made into the purpose, and just to contain them by the above-mentioned specific blending ratio of coal in the pharmaceutical preparation obtained as a result, when preparing the external preparations of this invention.

[0022] For example, when combining only the pharmacological activity matter with the glycerol mono-fatty acid ester (above-mentioned [ a ]), (b) alcohols, and (c) water, each optimum dose mixing can be carried out, and the external preparations of this invention obtained can apply or spray glycerol mono-fatty acid ester, alcohols, water, and the pharmacological activity matter on a skin front face as it is.

[0023] moreover, the method of manufacturing itself known [ patches / cream pharmaceuticals, gel, and ] -- therefore, intermediary manufacture can be carried out, although it could prepare, for example, was made the approach given in the example of the after-mentioned manufacture.

[0024] If glycerol mono-fatty acid ester, alcohols, and water are contained at a specific rate as an indispensable component and these external preparations are used, the external preparations of this invention can carry out dermal administration of the pharmacological activity matter chosen from large range promptly and efficiently, as stated above. Moreover, the external preparations of this invention do not lose the facilitatory effect of the percutaneous absorption of the pharmacological activity matter, even if the bases or additives other than the above-mentioned 3 components are blended. Furthermore, the external

preparations of this invention are low stimulative very much to the skin front face to apply.

[0025] The external preparations of this invention which has the outstanding description like \*\*\*\* are very useful in the field of the pharmaceutical preparation technique aiming at the dermal administration of a drug, or partial administration.

[0026] It cannot be overemphasized that it is not that by which \*\*\*\*\* is therefore restricted in any way to these publications hereafter although this invention is explained to an example, a pharmacological test, and the example of pharmaceutical preparation therefore still more concretely.

[0027]

[Example]

The external preparations (examples 1-8) of this invention were prepared so that it might mix at a various rate of indicating ethanol and water to this in the 1st table of a postscript, using a mono-lauric-acid glycerol (lauric acid: carbon number 12) as an example 1 – 8 glycerol mono-fatty acid ester (GMFE) and might become 1 % of the weight about propranolol hydrochloride at this mixture.

[0028] The external preparations (examples 9-18) of this invention were prepared so that it might mix at a various rate of indicating ethanol and water to this in the 2nd table of a postscript, using a mono-oleic acid glycerol (oleic acid: a carbon number 18, double bond 2) as an example 9 – 18 glycerol mono-fatty acid ester (GMFE) and might become 1 % of the weight about propranolol hydrochloride at this mixture.

[0029] The external preparations (example 19) of this invention were prepared so that it might mix at a rate of indicating ethanol and water to this in the 3rd table of a postscript, using a mono-oleic acid glycerol (oleic acid: a carbon number 18, double bond 2) as example 19 glycerol mono-fatty acid ester (GMFE) and might become 2 % of the weight about 4-biphenyl acetic acid at this mixture.

[0030] The external preparations (example 20) of this invention were prepared so that 10 % of the weight of example 20 mono-oleic acid glycerols, 60 % of the weight of ethanol, and 30 % of the weight of water might be mixed and it might become 1 % of the weight about hydrocortisone butyrate at this mixture.

[0031] The external preparations (example 21) of this invention were prepared so that 10 % of the weight of example 21 mono-oleic acid glycerols, 60 % of the weight of ethanol, and 30 % of the weight of water might be mixed and it might become 1 % of the weight about lidocaine hydrochloride at this mixture.

[0032] The external preparations (example 22) of this invention were prepared so that 10 % of the weight of example 22 mono-oleic acid glycerols, 60 % of the weight of ethanol, and 30 % of the weight of water might be mixed and it might become 2 % of the weight about dichlofenac sodium at this mixture.

[0033] The external preparations (example 23) of this invention were prepared so that 10 % of the weight of example 23 mono-oleic acid glycerols, 60 % of the weight of ethanol, and 30 % of the weight of water might be mixed and it might become 1 % of the weight about promethazine hydrochloride at this mixture.

[0034] The external preparations (example 24) of this invention were prepared so that 10 % of the weight of example 24 mono-oleic acid glycerols, 60 % of the weight of ethanol, and 30 % of the weight of water might be mixed and it might become 5 % of the weight about an amyl nitrite at this mixture.

[0035]

[Related Example(s)]

External preparations (examples 1–9 of reference) were prepared so that it might mix at a various rate of indicating ethanol and water to this in the 1st table of a postscript, using a mono-lauric-acid glycerol (lauric acid: carbon number 12) as the example 1 of reference – 9 glycerol mono-fatty acid ester (GMFE) and might become 1 % of the weight about propranolol hydrochloride at each mixture.

[0036] External preparations (example 10 of reference) were prepared so that it might mix at a various rate of indicating ethanol to this in the 2nd table of a postscript and might become the obtained mixture with 1 % of the weight about propranolol hydrochloride, using a mono-oleic acid glycerol (oleic acid: a carbon number 18, double bond 2) as example of reference 10 glycerol mono-fatty acid ester (GMFE).

[0037] External preparations (example 11 of reference) were prepared so that example of reference 11 ethanol and water might be mixed at a rate indicated to the 3rd table of a postscript and it might become 2 % of the weight about 4-biphenyl acetic acid at this mixture.

[0038] External preparations (examples 12–22 of reference) were prepared so that it might mix at a various rate of indicating ethanol and water to this in the 4th table of a postscript, using a mono-caprylic-acid glycerol (caprylic acid: carbon number 8) as the example 12 of reference – 22 glycerol mono-fatty acid ester (GMFE) and might become 1 % of the weight about propranolol hydrochloride at each mixture.

[0039] External preparations (examples 23–28 of reference) were prepared so that it might mix at a various rate of indicating ethanol and water to this in the 5th table of a postscript, using a mono-capric-acid glycerol (capric acid: carbon number 10) as the example 23 of reference – 28 glycerol mono-fatty acid ester (GMFE) and might become 1 % of the weight about propranolol hydrochloride at each mixture.

[0040] 50 % of the weight of example of reference 29 Tori caprylic-acid glycerols, 50 % of the weight of ethanol, and 1 % of the weight of propranolol hydrochloride were mixed, and external preparations (example 29 of reference) were obtained.

[0041]

[Pharmacological test]

skin translucency test (1) approach: -- the abdomen extraction skin of a feminity hair loess rat -- the Francis (Franz) mold diffusion cel (effective diffusion area: 3.14cm<sup>2</sup>) -- inserting -- a horny layer side -- a subject sample -- a dermis side -- 1 / 30M isotonicity phosphate buffer solution of pH7.0 -- in addition, the permeability of the drug in a subject sample was evaluated. Permeability carried out the quantum of the drug in the buffer solution using HPLC with time, and

calculated and compared the Flux value ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) from the unit area and the amount of transparency of the drug within unit time amount.

[0042] It used each 1g of external preparations obtained as a subject sample in the external preparations and the examples 1-28 of reference of this invention which were acquired in the above-mentioned examples 1-18.

[0043] Result: The result of the (1) examples 1-8 and the examples 1-9 of reference is shown in the 1st table of the following.

[0044]

[Table 1]

第 1 表

被験試料	G M F E (重量 %)	E t O H (重量 %)	H <sub>2</sub> O (重量 %)	F l u x 値
参考例 1	0	0	100	0 . 0
参考例 2	0	30	70	4 . 5
参考例 3	0	40	60	1 . 7
参考例 4	0	50	50	5 . 6
参考例 5	0	60	40	1 . 6
参考例 6	0	70	30	3 . 0
参考例 7	0	80	20	2 . 3
実施例 1	10	30	60	30 . 9
実施例 2	10	40	50	18 . 9
実施例 3	10	50	40	19 . 5
実施例 4	10	60	30	11 . 3
参考例 8	10	70	20	0 . 4
実施例 5	20	20	60	8 . 5
実施例 6	20	30	50	19 . 3
実施例 7	20	40	40	28 . 4
実施例 8	20	50	30	9 . 9
参考例 9	20	60	20	3 . 1

[0045] The external preparations of this invention showed the skin transparency with good propranolol hydrochloride the passage clear from the above-mentioned result.

[0046] (2) The result of examples 9-18 and the example 10 of reference is shown in the 2nd table of the following.

[0047]

[Table 2]

第2表

被験試料	G M F E (重量%)	E t O H (重量%)	H <sub>2</sub> O (重量%)	F l u x 値
実施例 9	10	30	60	49.0
実施例 10	10	40	50	64.4
実施例 11	10	50	40	114.7
実施例 12	10	60	30	127.9
実施例 13	10	70	20	54.3
実施例 14	20	20	60	23.0
実施例 15	20	30	50	38.7
実施例 16	20	40	40	82.7
実施例 17	20	50	30	45.3
実施例 18	20	60	20	46.8
参考例 10	50	50	0	4.0

[0048] The external preparations of this invention showed remarkable skin transparency of propranolol hydrochloride the passage clear from the above-mentioned result.

[0049] (3) The result of an example 19 and the example 11 of reference is shown in the 3rd table of the following.

[0050]

[Table 3]

第3表

被験試料	G M F E (重量%)	E t O H (重量%)	H <sub>2</sub> O (重量%)	F l u x 値
実施例 19	10	40	50	66.1
参考例 11	0	40	60	2.0

[0051] The external preparations of this invention showed remarkable skin transparency of 4-biphenyl acetic acid the passage clear from the

above-mentioned result.

[0052] (3) The result of the examples 12-22 of reference is shown in the 4th table.

[0053]

[Table 4]

第4表

被験試料	G M F E (重量 %)	E t O H (重量 %)	H <sub>2</sub> O (重量 %)	F l u x 値
参考例 1 2	1 0	3 0	6 0	1 . 9
参考例 1 3	1 0	4 0	5 0	1 . 1
参考例 1 4	1 0	5 0	4 0	1 . 2
参考例 1 5	1 0	6 0	3 0	1 . 0
参考例 1 6	1 0	7 0	2 0	0 . 8
参考例 1 7	2 0	2 0	6 0	0 . 9
参考例 1 8	2 0	3 0	5 0	0 . 6
参考例 1 9	2 0	4 0	4 0	1 . 2
参考例 2 0	2 0	5 0	3 0	0 . 9
参考例 2 1	2 0	6 0	2 0	1 . 2
参考例 2 2	5 0	5 0	0	0 . 9

[0054] (4) The result of the examples 23-28 of reference is shown in the 5th table.

[0055]

[Table 5]

第5表

被験試料	G M F E (重量 %)	E t O H (重量 %)	H <sub>2</sub> O (重量 %)	F l u x 値
参考例 2 3	1 0	3 0	6 0	4 . 6
参考例 2 4	1 0	5 0	4 0	1 . 8
参考例 2 5	1 0	7 0	2 0	1 . 1
参考例 2 6	2 0	3 0	5 0	1 . 1
参考例 2 7	2 0	5 0	3 0	1 . 9
参考例 2 8	5 0	5 0	0	0 . 0

[0056] The skin translucency-test (2) approach: Time amount (ragtime) after applying external preparations to the skin until transparency of a drug starts was

compared using the external preparations of this invention and the external preparations of the example 29 of reference which were obtained in the example 12 as a subject sample. the approach by which the trial applied correspondingly above "a skin translucency test (1)" --- \*\*\*\*\*.

[0057] Result: A result is shown in the 6th table of the following.

[0058]

[Table 6]

第 6 表

被験試料	ラグタイム ( h r s )
実施例 12	2 . 0
参考例 29	3 . 5

[0059] The external preparations of this invention shortened notably time amount until skin transparency of a drug starts the passage clear from the above-mentioned result.

[0060] The skin-irritation-study approach: 1g of subject samples was applied to five adult men's left upper arm inside section, respectively, they were flushed with the water after 6-hour neglect, and the existence of the abnormalities of the spreading section was checked.

[0061] Result: When the external preparations (example 12) of this invention are used as a subject sample, abnormalities, such as rubor, are accepted in the spreading section in any way, and it is inside \*\*\*. On the other hand, when the external preparations of the example 10 of reference were used as a subject sample, the rubor was accepted in the test subject binary name.

[0062] It is [0063] with clear from the above result the external preparations of this invention having very low skin irritation.

[Example(s) of Production]

The example 1 of manufacture : Cream-pharmaceuticals hydrocortisone acetate 10.0g cetanol of 1.0g liquid paraffins 5.0g yellow bees wax 5.0g isopropyl myristate 5.0g glyceryl monostearate 3.0g polyoxyethylene (20) cetyl ether 2.0g mono-oleic acid glycerol 10.0g propylene glycol 5.0g ethanol 29.9g methylparaben of 25.0g purified water 10.0g [ of 0.1g liquid paraffins ], and cetanol 5.0g, yellow-bees-wax 5.0g, Isopropyl-myristate 5.0g, 3.0g [ of glyceryl monostearate ], and polyoxyethylene (20) cetyl ether 2.0g and mono-oleic acid glycerol 20.0g are warmed at 80 degrees C, and it dissolves, and considers as an oil phase. On the other hand, 1.0g [ of hydrocortisone acetate ] and propylene glycol 5.0g, 29.9g [ of purified water ], and methylparaben 0.1g is warmed at 80 degrees C, and it dissolves, and considers as the aqueous phase. After adding the aqueous phase gradually, agitating an oil phase, it cooled to 30 degrees C under churning, and cream pharmaceuticals were obtained.

[0064]

The example 2 of pharmaceutical preparation : A gel 4-biphenyl acetic acid 1g carboxyvinyl polymer 1g diisopropanolamine 2g mono-oleic acid glycerol 5g ethanol 40g propylene glycol 10g purified water 1g of 41g 4-biphenyl acetic acids is dissolved in mixed liquor (10g [ of purified water ], and ethanol 40g, mono-oleic acid glycerol 5g, and diisopropanolamine 20g). Previous mixed liquor and propylene glycol 10g was added to the thing which made 31g of purified water distribute carboxyvinyl polymer 1g, it agitated until it became homogeneity, and gel was obtained.

[0065]

The example 3 of pharmaceutical preparation : Patches propranolol hydrochloride 1.0g sodium polyacrylate 8.0g carboxymethylce llulose sodium 2.0g dihydroxy aluminum amino acetate 0.7g glycerol 27.0g mono-oleic acid glycerol 10.0g tartaric acid 0.5g purified water 30.6g ethanol 20.0g disodium edetate Glycerol 27.0g is made to distribute 8.0g [ of 0.2g sodium polyacrylate ], and carboxymethylce -llulose-sodium 2.0g, and dihydroxy aluminum amino acetate 0.7g, and glycerol dispersion liquid are prepared. Independently, after dissolving 0.5g of tartaric acids, and 1.0g of propranolol hydrochloride in 30.6g of purified water, and ethanol 25.0g mixed liquor, this is added to glycerol dispersion liquid, and it agitates until it becomes homogeneity. After spreading the obtained mixture to a nonwoven fabric and stretching detachability plastic film, it cut in a predetermined area, and sheet-like patches were obtained.

---

[Translation done.]